

University of Groningen

Over gevoelige huid

Coenraads, P.J.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1997

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Coenraads, P. J. (1997). *Over gevoelige huid*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Over gevoelige huid.

Mijnheer de Rector, geachte aanwezigen,

In deze oratie wil ik het hebben over enkele aspecten van de wisselwerking tussen onze directe omgeving en het grootste orgaan van het lichaam, de huid.

Bestudering van de huid vindt bewust of onbewust dagelijks plaats. Hoewel er in psychologische termen van een ander soort perceptie sprake is, kijkt u bij de blik in de spiegel 's morgens, of bij het aankijken van uw medemens, en zelfs bij die expliciete blaadjes in kiosken, naar de menselijke huid.

Ongeveer de helft van u scheert zich, en meer dan de helft smeert zich met iets. Ziedaar, bij het krieken der dagen begint het vak waarop deze leerstoel betrekking heeft: de milieu & arbeidsdermatologie. In de loop van een gewone dag gaan wij aan het werk, wat overigens niet voor iedereen zo schoon en droog is als het voorbereiden van deze voordracht. Tot werk rekent dit vakgebied ook het huishoudelijk werk, wat helaas net zo ondergewaardeerd wordt als het belangrijk is voor het welzijn van ons en onze kinderen. Over dat huishoudelijke werk later meer.

(Chlooracne)

Milieu is een beladen woord, en roept bij velen associaties op met luchtverontreiniging, ozon-gat, olievlekken en chemisch afval. In de milieu- en arbeidsdermatologie gaat het echter om onze onmiddellijke omgeving, dat wil zeggen de chemische en mechanische factoren die in de onmiddellijke nabijheid van de huid operationeel zijn. Bij uitzondering kan dit inderdaad samenhangen met typische grote milieuproblemen. Een heel bekend voorbeeld is de ramp in het Italiaanse plaatsje Seveso, letterlijk onder de rook van een grote fabriek bij Milaan, waar in 1976 na de ontploffing van een chemische reaktor met name vele kinderen een forse uitslag op hun gezicht kregen. Deze uitslag leek heel veel op acne, ook wel jeugdpuistjes genoemd, maar was toch veel ernstiger en heftiger van aard dan wat wij bij sommige scholieren en jong-volwassenen zien. De aandoening heet chloor-acne, en is bijna 100 jaar geleden voor het eerst beschreven (1). Het werd vooral waargenomen bij werknemers in pek en teer verwerkende fabrieken waar onvoldoende bescherming bestond tegen blootstelling aan gechlореerde aromatische koolwaterstoffen. Deze verbindingen, waaronder de dioxines en PCB's, staan bekend als uiterst giftig, en zeer persisterend in ons milieu omdat ze nauwelijks worden afgebroken.

Over deze milieu-ramp bij Seveso, en over soortgelijke incidenten bij de bevolking van Taiwan is al heel veel gesproken en geschreven. Voor de dermatoloog is de observatie van belang dat Chloor-acne kennelijk een goede merker is voor forse blootstelling aan deze chemische verbindingen. Het bijzondere is, dat het daarbij niet lijkt te gaan om een direkt effect van blootstelling (of een vorm van 'besmetting') van de huid, maar om een uiting van een intoxicatie van andere, inwendige orgaansystemen in het lichaam. Bij die andere orgaansystemen lijken bij de mens de gevolgen van deze chemicalien in eerste instantie veel moeilijker meetbaar.

Gelukkig is dankzij adequate maatregelen deze aandoening in Europa geheel verdwenen. In de snel industrialiserende ontwikkelingslanden, waaronder de Volksrepubliek China, zijn die maatregelen nog onvoldoende van kracht. In het kader van een door de Koninklijke Academie van Wetenschappen en door ons eigen Groninger Universiteitsfonds mede-gefinancierd uitwisselings-programma raakten wij betrokken bij een ernstig chlooracne probleem dat al jaren aan de gang was in een groot chemisch industriecomplex (2). Voor liefhebbers van ouderwetse taferelen met grote kolengestookte ketels, rokende schoorstenen, sissende, dampende en stinkende pijpen, en bergen beroete sintels een fascinerend tafereel, maar zowel ecologisch als medisch een alarmerende situatie. Een goedkoop productieproces laat een forse rekening liggen voor de

toekomst.

Veel werknemers in de betreffende fabrieksafdeling blijken de klassieke, voor chlooracne kenmerkende huidafwijkingen te vertonen. Met behulp van de collega's van de vakgroep Milieu en Toxicologische Chemie van de Universiteit van Amsterdam kon worden vastgesteld dat de oorzaak ligt in een forse uitstoot van dioxines en dibenzofuranen. Deze chemische producten blijken te ontstaan doordat aan de buitenkant van de reactor chloorverbindingen door de hitte met elkaar, en met zuurstof reageren, onder invloed van het ijzer van het reaktorvat. De bloedwaarden van een aantal chinese werknemers blijken de Nederlandse normen t.a.v. bodem en bouwgrond verontreiniging ruimschoots te overschrijden.

In Nederland is zeer veel onderzoek gedaan naar de toxicologische effecten van dioxines en de chemische verbindingen die daarmee verwant zijn. Met name wilde ik noemen de vakgroep Toxicologie van de Landbouwniversiteit Wageningen. Ondanks de vele vorderingen in het onderzoek bij proefdieren en op het niveau van celkweken, is echter nog maar weinig bekend omtrent het mechanisme dat chloor-acne bij de mens veroorzaakt. Er is een goed onderbouwde hypothese t.a.v. veranderingen in de huishouding van de voor de huid belangrijke vitamine-A en de afgeleiden van vitamine-A.

Helaas is het nog niet gelukt om in het uit China afkomstige huidmateriaal relevante afwijkingen op biochemisch-toxicologisch niveau aan te tonen, in tegenstelling tot wat op grond van de proefdiermodellen verwacht had kunnen worden (3). Ook helaas ten aanzien van alle moeite tot dusver om het onderzoeksmateriaal ongeschonden in Nederland te krijgen, maar ook in dit vak is de biologische werkelijkheid ingewikkelder dan onze huidige veronderstellingen.

Als interessante toevoeging kan ik u mededelen, dat wij altijd dachten dat de oorzakelijke chemische verbindingen ons bekend waren. Tijdens de voorbereiding van deze oratie werden wij echter vanuit Engeland geconsulteerd over een nieuwe cluster van werknemers met het huidbeeld van chlooracne. Zij zijn allen werkzaam in een chemisch laboratorium. Voorzover bekend, is er bij deze personen geen sprake van blootstelling aan de klassieke, bekende oorzakelijke chemicaliën. Het lijkt het gevolg te zijn van blootstelling aan een totaal nieuwe stof, die in dat laboratorium wordt gesynthetiseerd.

Tot zover mijn bespiegelingen over een typisch milieu-dermatologisch probleem, dat ik wilde memoreren als voorbeeld van klassieke milieu-dermatologie in ruimere zin.

Ik wil met u de stap maken naar het milieu in engere zin, en betrek daarbij nadrukkelijk het arbeids-milieu. Huishoudelijk werk noemde ik reeds, wat in de optiek van deze leerstoel zowel onder arbeid als onder persoonlijke omgeving gerekend moet worden. In de context van het arbeidsmilieu wil ik het begrip gevoeligheid van de huid een ruimere interpretatie geven dan de term allergie.

(Chroom)

Typische voorbeelden van bekende allergenen in ons directe werk- of leefmilieu zijn chroom en nikkel. U kent allen ongetwijfeld in uw omgeving mensen die allergisch zijn voor metalen; deze personen krijgen huidreacties op plaatsen waar zij in contact komen met bijvoorbeeld oorbellen, spijkerbroek-knopen, of metalen horlogebandjes. Allergie voor chroom was in het verleden typisch een probleem bij mannen, terwijl nikkelallergie iets 'vrouwelijks' was, en nog steeds is. Met betrekking tot chroom allergie is het beter om de term chromaat te hanteren, omdat niet het pure metaal, maar het chromaat-ion het allergeen is. Het klassieke voorbeeld is het cementeczeem van de handen bij metselaars, als gevolg van de minimale hoeveelheden chromaat die in de natte

cement aanwezig zijn (4,5). Over deze allergie is al zeer veel gezegd en geschreven, maar toch valt er in het kader van deze oratie nog wel iets over te vermelden. De laatste jaren is het patroon van chroomaat allergie duidelijk veranderd. Het klassieke cementeczeem op basis van chromaatallergie wordt in Nederland heden ten dage nog maar sporadisch gezien. Soms zien we deze aandoening bij tegelzetters, ofschoon daar ook vaak sprake is van een allergie voor tegellijm op basis van epoxy-harsen.

Het chromaat blijkt in cement op betrekkelijk eenvoudige manier onschadelijk gemaakt te kunnen worden door toevoeging van ferro-sulfaat tijdens de produktie of verwerking, en in de Scandinavische landen is dit al vele jaren wettelijk verplicht. In Nederland is mede op grond van onze adviezen, die gebaseerd zijn op epidemiologische gegevens, gewacht met deze toevoeging (6). Het chromaat is niet verdwenen uit het cement, en bij de bouw van de kanaaltunnel tussen Frankrijk en Groot-Brittannië was er een tijdelijke toename van het aantal nieuwe patiënten met cementeczeem. Maar de forse daling van het aantal gevallen van chroomaat allergie in de Nederlandse bouwnijverheid moet gezien worden als een succesvol resultaat van een pakket ARBO maatregelen, gericht op persoonlijke arbeidshygiëne, gedurende produktie transport en verwerking van cement.

Naar analogie van de huidproblemen bij de bouw van de kanaaltunnel is het interessant om te memoreren dat de eerste publicatie over dit onderwerp in 1908 verscheen naar aanleiding van tunnelbouw. La gale du ciment was de beschrijving van de huidaandoeningen bij de bouwers van de Parijse Metro (7). Eveneens naar analogie van de kleine cementeczeem-epidemie bij de kanaaltunnel bouw moet gezegd worden dat het nog maar de vraag is of een dergelijke toename in Nederland tijdig opgemerkt zou worden. Er is momenteel in Nederland helaas nog steeds geen sprake van een functionerend beroepsziekten-registratie-systeem. Dit maakte het ook uitermate lastig om het zojuist genoemde advies over ferro-sulfaat toevoeging aan cement met cijfers te onderbouwen, met het risico dat op termijn blijkt dat we alsnog een verkeerde keuze hebben gemaakt (8).

Los daarvan is het chroomaat- allergie probleem nog niet de wereld uit. De verschuiving in het epidemiologische patroon gaat enigszins in de richting van de vrouwen. Chroomaat allergie is een lastig probleem bij eczeem van de voeten. Veel schoenleer is gelooid met chroomzouten. Een patient met chroomaat allergie kan dus als gevolg van direct huidcontact van de voeten met het leer van de schoenen een forse eczeemreactie ontwikkelen. Chroomvrij leer is verkrijgbaar, en patienten zouden dus zijn geholpen met schoenen gemaakt van dit chroomvrije leer. Toch blijkt die oplossing in de praktijk vaak tegen te vallen, en blijkt het zeer invaliderende voetczeem te blijven bestaan. Niet zelden blijken de handen ook mee te doen in de eczeemreactie. Dit doet dus vragen rijzen over de rol van chroomallergie bij voet- en handeczemen. Is deze chroomallergie pas naderhand ontstaan ? Was de huid-allergietest op chroom wellicht vals-positief ? Of is er sprake van een anderssoortige, niet chroom-specifieke huidreactiviteit die zich lijkt af te spelen in het kader van een aanleg voor atopisch eczeem, ook wel constitutioneel eczeem genoemd ? Voor dit laatste zijn er geleidelijk meer aanwijzingen, waarbij de rol van chroom, en daarnaast ook nikkel, voorlopig nog onduidelijk is. Niet voor niets werden beide stoffen in een van de bekende Londense Prosser-White Orations aangeduid met de term 'mischievous metals', zich misdragende metalen (9).

(Nikkel)

Het metaal nikkel is net als chroom een stof die in ons directe leefmilieu en ons werksmilieu nadrukkelijk aanwezig is, en een technisch belangrijk produkt is o.a. om metalen voorwerpen te

harden. Bij hoogwaardige metalen voorwerpen zitten de nikkel-atomen stevig in het metaal ingebed. Net als bij chroom, is nikkel pas voor de huid relevant als het uit de metalen voorwerpen kan weglekken; bekende voorbeelden zijn de zachtmetalen knopen van spijkerbroeken of goedkope kettingen. Bij werknemers in galvaniseerbedrijven kan er van typisch beroepsgebonden forse blootstelling sprake zijn. Van forse blootstelling is ook sprake bij het maken van gaatjes in de oorlellen. Ziedaar, een van de redenen waarom nikkel een typisch vrouwelijk probleem lijkt, ondanks de bijdrage van het toegenomen aantal mannen dat metalen ringen niet alleen aan de vingers draagt. Nikkelallergie was in het verleden een significant probleem, en is de laatste decennia zodanig toegenomen dat momenteel bijna 20% van de jonge vrouwen een nikkelallergie heeft. Dit was aanleiding tot regelgeving op Europees niveau. Het gerucht gaat, dat fabrikanten ook in dit geval niet a priori een Brusselse regelgeving wensten, maar bij nader inzien positief waren omdat dit een mogelijkheid bood om goedkope sieraden uit verre landen buiten de deur te houden.

Ik noemde al even eczeem van de handen. Eczeem is een ontstekingsreactie van de huid, wat aan de handen ernstig invaliderend kan zijn. Eenvoudige taken zoals het klaarmaken van een ontbijt, dichtknopen van kleding, of schrijven met een pen kunnen al een moeizame aangelegenheid zijn. Iemand met een fors handeczeem voelt zich weliswaar niet ziek, maar is behoorlijk geïnvalideerd. Vaak zien we een chronisch recidiverend beloop.

Met de handen raken wij van alles aan: en dus ook de vele metalen gebruiksvoorwerpen. Vrouwelijke patienten met een handeczeem hebben vaak nikkel allergie, en deze nikkelallergie werd vaak gezien als oorzaak van het handeczeem, of in ieder geval als factor van belang bij het reciverende beloop. Maar er zijn ook veel personen met nikkelallergie die geen handeczeem hebben. Naar analogie van de chroom allergie spelen ook hier nog een aantal zaken die tot nadenken stemmen.

In een prospectief onderzoek bij beginnende leerling-kapsters hadden wij een ideale studie populatie: voornamelijk jonge vrouwen waarvan 20% voor de aanvang van de opleiding allergisch was voor nikkel. Bij deze populatie moesten wij vaststellen dat nikkelallergie het risico op handeczeem slechts marginaal verhoogde (10). Geen goed nieuws voor de Scandinaviërs, die veel hebben gepubliceerd over de rol van nikkel, en ook een drijvende kracht waren achter de regelgeving in Brussel. Gelukkig werden kort daarop onze bevindingen gesteund door onderzoek van Duitse collega's, die exacte dezelfde marginale risico-toename vaststelden.

Uit Scandinavië kwamen ook de observaties dat een handeczeem bij mensen met een nikkelallergie opgewekt kan worden door het drinken van water waarin een hoeveelheid nikkel is opgelost. Nu zit er in een aantal voedingsmiddelen ook een kleine hoeveelheid nikkel, die echter veel geringer is dan de dosering waarmee de Scandinavische experimenten werden uitgevoerd. Het voorschrijven van nikkel-vrije dieten leek de moeite waard om te proberen bij deze patienten, maar is in de praktijk nauwelijks effectief gebleken. Daarnaast zijn er waarnemingen dat bij meer dan 15% van de mensen die volgens hun overtuigende verhaal duidelijk op nikkel bevattende voorwerpen reageren, bij hen een allergie test op nikkel geen reactie laat zien. De huidreactie bij deze mensen met negatieve allergietest op nikkel lijkt ook sneller dan normaal op te treden. Het blijken vaak mensen te zijn die aanleg hebben voor een andere vorm van eczeem, het atopische eczeem, waarover zo dadelijk meer (11).

Bij testen op gekweekte witte bloedcellen buiten het lichaam blijken in een aantal gevallen de cellen van niet-allergische personen ook op nikkel te reageren (12). Nikkel is dus ook een mischievous metal. Net als bij chroom, kan worden gespeculeerd dat er wellicht sprake kan zijn van een gedrag als 'super-antigen', op de zelfde wijze als bacterien een eczeem sterk kunnen

activeren.

(Nat werk)

In het begin van deze rede noemde ik al het zogenaamde huishoudelijke werk. Een ieder van u kan zich van dit werkmilieu een uitstekend beeld vormen. Maar in de terminologie van ons vak liggen de accenten net even anders - wij leggen dit accent bij de blootstelling van de huid van de handen aan een scala van producten tijdens dit huishoudelijke werk. Sommigen zijn wat minder ijverig met ramen lappen en stof afnemen met natte doekjes, en voor het afwassen hebben sommigen een afwasmachine. Maar ongemerkt zijn er nog heel wat momenten dat de handen met natte omstandigheden worden geconfronteerd. Nat werk, in de internationale literatuur aangeduid met de term 'wet work', is een verzamelnaam voor exposities van de huid in een aantal werkzaamheden, die onze eigen keuken ruimschoots overstijgen. Voorbeelden liggen voor de hand: de werkster voor die keuken van u doet dit weliswaar part-time bij u, maar ook bij anderen en komt zodoende op heel wat uren per week handmatig nat werk. Om de lijn van voorbeelden door te trekken: de gehele schoonmaakbranche valt hieronder. Met het noemen van de voedselverwerkende industrie en de horeca ziet u de aantallen mensen met dit soort werk al stijgen. Een niet in omvang te onderschatten groep behoort tot de medische sector, nl de verpleegkundigen in ziekenhuizen, en daarnaast alle duizenden ziekenverzorgeren en bejaardenhulpverleners in de verpleeg- en verzorgingshuizen en in de thuiszorg.

Water, zepen, reinigingsmiddelen, desinfectantia zijn uiteindelijk onvriendelijk voor de huid. Handschoenen die bij dit natte werk gedragen kunnen worden zijn ondoordringbaar voor vocht, en sluiten dus de huid van de handen volledig af. Deze occlusie geeft een ophoping van transpiratievocht, broei en frictie, en is dus ook een vorm van huidonvriendelijk nat werk. De hogere eisen die in onze samenleving gesteld worden aan reinheid en preventie van overdraagbare infecties, heeft geleid tot hogere eisen aan de belastbaarheid van de huid van onze handen.

Anders dan bij de al eerder genoemde blootstellingen aan chromaat en nikkel, gaat het hier meestal niet om allergieën. Er zijn natuurlijk legio uitzonderingen, en soms blijkt er wel sprake te zijn van een contact-allergie, bijvoorbeeld voor conserveermiddelen in vloeibare zepen. Maar doorgaans geven al deze natte werksituaties na verloop van tijd een toxisch-irriterende beschadiging van de huid. Dit is essentieel wat anders dan een contact-allergie, alleen het eindresultaat is gelijk, namelijk een handeczeem, dat vooral bij dit soort werk een forse handicap betekent. In de praktijk blijkt dat deze vorm van toxisch-irriterend, dus niet-allergisch contact-eczeem bij verreweg het grootste aantal patiënten de boventoon voert. Het zojuist genoemde 'reinheidsgebod' heeft er waarschijnlijk toe geleid dat het aantal patiënten met handeczeem eerder is toegenomen dan afgenomen.

(Atopie)

Zojuist werd geschetst dat de contactallergische vorm van handeczeem door cement dankzij een aantal maatregelen duidelijk minder voorkomt, en dat er ook maatregelen t.a.v. nikkel worden genomen. Maar handeczeem in zijn algemeenheid is geenszins afgenomen. Integendeel, er zijn aanwijzingen dat de aantallen patiënten met dit probleem toeneemt. Een mogelijke verklaring werd zojuist al genoemd: de toegenomen blootstelling aan natte, huid-irriterende omstandigheden. Er is echter nog een ander aspect dat de laatste decennia in toenemende mate meespeelt. Dit betreft een vorm van eczeem, atopisch of constitutioneel eczeem genoemd, wat zich doorgaans op de kinderleeftijd openbaart. Het is nauw verbonden met astma en hooikoorts, en vaak gaat het

gepaard met allergieën voor stoffen die wij inademen: huisstofmijt, pollen, dierlijke producten. De aanleg voor deze aandoening is genetisch bepaald, dus aangeboren. Bij het al dan niet tot uiting komen van de kwaal moeten een aantal omgevingsfactoren een rol spelen, anders was er geen verklaring voor de geografische variaties in voorkomen van deze aandoening, en was er geen verklaring voor de duidelijk geconstateerde toename van het aantal patiënten met deze groep van aandoeningen.

Bij atopisch eczeem is er meer en meer aandacht voor de rol van bacteriën als ‘super-antigen’. Zoals zojuist is opgemerkt, is het niet uitgesloten dat de metalen nikkel en chromaat een soortgelijke rol spelen. De verschuiving van chromaat-allergie van iets mannelijks, n.l. bij de mannelijke bouwvakkers, in vrouwelijke richting en uitmondend in gelijkheid, is dus mogelijk ook een fenomeen dat met de veranderende prevalentie van atopisch eczeem te maken heeft.

Zojuist werd gesteld dat het atopische eczeem iets klassieks is van de kinderleeftijd. Vaak wordt gezegd dat de kinderen er wel overheen groeien, wat vaak, maar lang niet altijd klopt. Velen ontwikkelen astma, en bij een aantal blijft het eczeem problemen geven op jong-volwassen leeftijd. Het gehele lichaam kan zijn aangedaan, maar het eczeem kan zich bij volwassenen beperken tot de handen en de voeten. Zelfs bij minimale belasting van de huid van de handen door nat werk kan er al snel een verergering optreden.

In Scandinavië in de tachtiger jaren, en meer recentelijk in Duitsland is veel onderzoek verricht naar enerzijds de interacties tussen aanleg voor atopisch eczeem, het hebben van huidbelastend werk, en het hebben van een kontaktallergie, en anderzijds hun afzonderlijke of gecombineerde invloed op het risico om handeczeem te ontwikkelen (13,14). Een onderzoek bij vrouwen die werkzaam waren in de schoonmaaksector of bij de huishoudelijke diensten van ziekenhuizen gaf een fraaie samenvatting van de risicofactoren: dit waren respectievelijk atopisch eczeem, nat werk, kleine kinderen thuis en thuis geen afwasmachine.

Wanneer op de kinderleeftijd bij het atopisch eczeem ook de handen meededen, dan is het risico ten aanzien van handeczeem op volwassen leeftijd extreem hoog. Aanleg voor atopisch eczeem verhoogt het risico op handeczeem met een factor twee, en nat werk geeft nogmaals een multiplicatieve verhoging van dit risico (14). In navolging van de Duitse aanzet tot regelgeving lijkt ook in ons land de tijd rijp voor richtlijnen ten aanzien van huidbelastend nat werk en de begeleiding van werknemers met aanleg voor atopisch eczeem.

(Barriere)

Na deze beschouwingen over de factoren allergie en huidirritatie bij het ontstaan van eczeem van de handen, is het nuttig om even stil te staan bij de huidbarriere.

Onze huid heeft een barriere-functie: deels om water in ons lichaam vast te houden, anders zouden wij teveel vocht verliezen. Deels dient de barriere om ongerechtigheden buiten te houden. De huid bestaat uit meerdere lagen. De barriere-functie van de huid is voornamelijk gelocaliseerd in het buitenste laagje van de opperhuid, het stratum corneum, ook wel de hoornlaag genoemd. Het is eigenlijk verbazingwekkend dat de fysische barriere-functie zetelt in zo’n relatief dun onderdeel van de huid.

Er is nog veel onderzoek gaande naar de doorlaatbaarheids karakteristieken van die hoornlaag. Interessant is, dat een gezonde hoornlaag een kleine hoeveelheid water doorlaat, wat onmiddellijk verdampt. Ook onze groep heeft veel werk verricht met metingen van de veranderingen in deze waterdampafgifte, ook wel Transepidermaal Waterdampverlies genoemd. Voor alle duidelijkheid, dit is een heel andere vorm van vochtafgifte van de huid dan waterdamp- en waterafgifte door

middel van zweten. Bij beschadiging van de huid neemt dit Transepidermale waterdampverlies toe: de barriere is lek. De bedoeling van de metingen is om door middel van subtiele veranderingen in dit transepidermale waterdampverlies een huidbeschadiging vast te stellen die mogelijk is ontstaan door blootstelling aan vreemde, huidirriterende stoffen (bijvoorbeeld industriële chemicaliën, reinigingsmiddelen, of desinfectantia).

Het aardige is dat die beschadiging gemeten kan worden voordat de huidveranderingen zichtbaar zijn in de vorm van een contacteczeem (15,16). De methode lijkt dus geschikt om bij huidbelastend werk een maat te geven in hoeverre er al sprake is van huidbeschadiging door blootstelling aan irriterende arbeidsstoffen, voordat dit letterlijk uit de hand loopt.

Ook bleek dat het Transepidermale Waterdampverlies bij gezonde, niet beschadigde of belaste huid een zeer stabiel en reproduceerbaar kenmerk was. Met andere woorden: de meeste mensen hebben min of meer hetzelfde en in de tijd constante basale Transepidermaal Waterdamp verlies. Bij sommigen blijkt daarentegen, dat deze basale waarde consistent verhoogd is, wat zou kunnen wijzen op een huid die minder resistent is tegen de invloeden van irriterende stoffen. Er is veel werk gestoken in het toetsen van deze hypothese. In een uitgebreid onderzoek is ons echter gebleken, dat dit kenmerk van verhoogd basaal Transepidermaal Waterdamp verlies een zeer matige voorspeller was van het risico op handeczeem (10).

Nu is het probleem dat veel van die metingen om technische redenen op de onderarmen en op de handruggen moesten plaatsvinden. Op de handpalmen is er teveel verstoring van het signaal door de activiteit van de grote hoeveelheden zweetkliertjes. Handeczeem is echter een probleem dat vaak op de handpalmen is gelokaliseerd.

Als we nu naar de handpalmen kijken in termen van barriere-functie, dan valt hier het een en ander op. In het verleden is onderzoek gedaan naar de doorlaatbaarheids constante van de huid voor water. Deze permeabiliteits constante bepaalt voor een belangrijk deel het transepidermale waterdamp verlies. Daarnaast is natuurlijk ook de dikte van de huid van belang. Uit onderzoek bij huid van de handpalmen, dat was verkregen uit operatie materiaal, bleek dat de doorlaatbaarheidsconstante van de huid van de handpalm vrij 'slecht' was. Dat wil zeggen dat per dikte-eenheid de huid van de handpalmen veel doorlaatbaarder is voor water, en dus zeer waarschijnlijk ook voor wateroplosbare chemicaliën, dan huidgebieden elders op het lichaam.

Nu zijn de handpalmen, net als de voetzolen relatief dik, dus dit compenseert in belangrijke mate die slechte doorlaatbaarheids-constante (17). Geconcludeerd moet worden dat de handpalmen qua structuur een slechte barriere tegen chemicaliën hebben, en dat de palmen dus evolutionair gemaakt zijn voor een zekere mate van mechanische belasting, zoals bijvoorbeeld het hanteren van gereedschappen. De handpalmen zijn kennelijk niet gebouwd om nat werk in voldoende mate te weerstaan.

Middels deze oratie is getracht om de contouren van een werkplan zichtbaar te maken. Het bedenken van plannen is meestal niet zo moeilijk. Maar implementeren en doorzetten is een andere zaak: ook dit vak kent vele onvoltooide symfonieën en onvoldoend doordachte plannen. In de eerste plaats is dus nodig tijd en gelegenheid om samen met gemotiveerde medewerkers na te denken, en om door middel van voorstudies (z.g. pilot-studies) patient gebonden onderzoek op haalbaarheid te toetsen. De toenemende eisen die gesteld worden aan patientenzorg en onderwijs zullen dit niet gemakkelijk maken. Net zo min als tijd zijn ook goede medewerkers gratis. Concrete lijnen naar de toekomst kunnen als volgt worden omschreven:

- Ten eerste: uiteraard versterking van de expertise op het gebied van eczematuze aandoeningen, waaronder arbeidsdermatosen, ten behoeve van de patientenzorg. Middels het door de Raad van Bestuur van het Academisch ziekenhuis ingestelde expertisecentrum is hiervoor de basis al gelegd. Een nog te zetten stap is meer aandacht voor de begeleiding van kinderen met atopisch eczeem, in samenwerking met de betrokken specialismen, waaronder de allergologie en de kindergeneeskunde.

- Ten tweede op onderzoeksgebied: hier ligt een interventie studie, waarvoor al veel vooronderzoek is gedaan, te wachten op uitvoering: dit interventie onderzoek is gericht op een reductie van handeczeem problematiek bij werknemers in de verpleeghuis-, verzorgingshuis en thuiszorg sector. Waarom deze problematiek hier speelt heb ik u in het voorafgaande uiteengezet. Het ligt voor de hand dat dit samenwerking impliceert met medewerkers van de Disciplinegroep Gezondheidswetenschappen van onze faculteit en het Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken.

- Meer laboratorium georiënteerd onderzoek kan zich richten op de factoren die verantwoordelijk zijn voor de ernstige, invaliderende opvlammingen van het zogenaamde dyshidrotische handeczeem. Gekeken zou kunnen worden naar de aktivering van T-cellen in de huid. Recente publikaties wijzen er op dat de receptoren op T-cellen ook kunnen binden aan antigenen met lage affiniteit, dat wil zeggen antigenen waarvoor die T-cellen veel minder specifiek zijn. T cel reaktiviteit lijkt ook een kwestie te zijn van de hoeveelheid aanwezige T-cellen en van de kinetiek van additionele lokale factoren (18). Bij handeczeem, en het vaak simultaan optredende voeteceem, lijkt er sprake te zijn van een flinke lokale ophoping van T-cellen ook als het ziektebeeld in rust is. Een kortdurend contact met een ogenschijnlijk niet relevant antigeen lijkt uit die grote 'pool' toch voldoende, op toeval gebaseerde, bindingsplaatsen te vinden om een cascade aan vervolgreakties in gang te kunnen zetten.

- Ten derde op het terrein van onderwijs, het is tenslotte een LEER-stoel: Dit is een continue te herhalen en te vernieuwen proces. Uit de flinke overtekening bij de aanmelding voor een drietal workshops, die werden aangeboden aan een gemengde doelgroep bestaande uit Huisartsen en Bedrijfsartsen, blijkt dat we op de juiste golflengte zitten. Dat er een vierde cursus moet komen is dus duidelijk, en past geheel in de lijn van een van de programma's van de door de overheid ingestelde organisatie Zorgonderzoek Nederland.

Mijnheer de Rector, dames en heren. Zonder de steun van velen stond ik hier niet. Allen persoonlijk danken zou deze oratie te lang maken, dus slechts enkelen kan ik hier met name noemen.

Het college van bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis dank ik voor het geschonken vertrouwen middels het opnemen van de leerstoel in haar beleidsplannen en het laten bezetten door mijn persoon. Het bestuur van de Stichting Milieu- en Arbeidsdermatologie ben ik zeer erkentelijk voor haar bemoeienis met de instelling van deze leerstoel.

Hooggeleerde Nater, beste Johan. Zonder jouw aanmoediging en begeleiding in het verleden stond ik hier niet. Jouw enthousiasme voor projektmatig werken, wat altijd moest eindigen in een publikatie, sprak mij aan vanaf het begin. Nadat ik had besloten om tijdens mijn studie geneeskunde een jaar zogenaamde wachttijd te nemen om in die tijd iets nuttigs te doen op onderzoeksgebied, kon ik direct bij jou aan de slag. Als er in die tijd tempobeurzen en andere studievernellende overheidsmaatregelen hadden gegolden, dan stond ik hier niet. Jij legde de basis voor mijn opleiding in de dermatologie en na mijn opleiding lukte het jou steeds weer om mij van elders naar Groningen te halen. Jij legde de basis voor mijn interesse in dit subspecialisme van de dermatologie, en hebt de instelling van deze leerstoel krachtig gestimuleerd.

Hooggeleerde Bleumink. In de tijd dat u het beheer voerde binnen onze vakgroep, en in de jaren dat u ons supra-facultair was ontstegen heeft u altijd de ontwikkeling van het arbeidsdermatologische subspecialisme gesteund. Bovendien zorgde u ervoor dat ik niet 's konings wapenrok, maar een witte doktersjas mocht dragen.

Hooggeleerde Klokke, u hebt mij de mogelijkheid geboden om in uw universiteitskliniek mijn opleiding tot dermatoloog te volgen en tot een goed einde te brengen.

Zeergeleerde collega Tupker, beste Ron. De huidige mode in termen van flexibilisering van arbeid en tijdelijkheid van arbeidsovereenkomsten liet in jouw geval zien hoe een dergelijke politiek zich in de staart kan bijten. Met leedwezen moesten wij jou laten gaan naar een werkplek die wel bestendigheid bood. Jouw promotie onderzoek en daaropvolgende activiteiten gaf kritische massa aan de aanloop tot deze leerstoel. Met plezier kijk ik terug op de vaart die we moesten houden in jouw publikaties, omdat een Deense onderzoeksgroep ons op de hielen zat. En met plezier kijk ik terug naar het moment dat een groot Amerikaans concern een video instructie meestuurde met hun researchopdracht aan onze groep, niet wetend dat die video-instructie volledig was gebaseerd op de door jouw gepubliceerde internationale richtlijnen.

Hooggeleerde Van der Meer, beste Jan, via jou spreek ik alle medewerkers van onze Afdeling Dermatologie aan. Het liefst zou ik allen op naam danken voor ieders individuele bijdrage aan het tot op heden verzette werk. Dat dit werk met een leerstoel voortgezet wordt, is ook uw aller verdienste.

Dames en heren bedrijfsartsen, veranderende wetgeving en veranderende inzichten bij verschillende overheidsinstanties doet de noodzaak voor een z.g. tweede echelon voor uw patiënten meer en meer voelen. Samenwerking met u was voor mij altijd bijzonder leerzaam, en

bij de werkplekbezoeken samen met u op de diverse bedrijven in onze regio ging er vaak een wereld voor mij open. Ik hoop met betrekking tot de huid voor u een aanspreekpunt te mogen zijn. Ik vertrouw er op dat we in dat kader de samenwerking met onze collega's huisartsen in goede banen kunnen houden.

Meine Kollegen und Freunde aus Deutschland. Die europäische Integration macht Zusammenarbeit mit Nachbarn über die Landesgrenzen genau so auf den Hand liegend wie Kontakte mit unseren eigenen Schwesterfakultäten. Leider denkt das Direktorat-General 5 und 12 der europäischen Kommission in Brüssel und Luxemburg nur in Mega-projekte, weil der Effizienzvorteil regionaler Projekte in unserem Fachbereich kaum anerkannt wird. Da ich unsere Zusammenarbeit sehr schätze, wäre es mein Wunsch Euere Gastfreundschaft noch viele Jahre beantworten zu dürfen.

My colleagues and friends from Singapore and China, I have no doubts that our respective governments acknowledge the spin-off of our long-standing cooperation and exchanges. Wo měi cì dào nimen guójiā fǎngwèn zongshì hen yǒuqùde. Wo xīwàng women de hézuò jiāng chéngxiù, bìngqiě xīwàng jīngcháng huìwù.

Tot jou, Jelte, wil ik mijn slotwoord richten. Jelte, omdat jij nog maar net aan je middelbare school-tijd bent begonnen, was het voorafgaande op een aantal punten misschien nog wat moeilijk te volgen. Toch was jij voor mij de belangrijkste toehoorder.

Ik heb gezegd.

Literatuurverwijzingen met annotaties

(1).

Herxheimer K. Über Chlorakne. Münchener Med Wochenschr 1899;46:278.

Halogeen-acne en perna-acne zijn termen die ook hiervoor gebruikt worden. Pas veel later werd duidelijk dat het om zeer specifieke verbindingen ging, die als verontreiniging in minimale hoeveelheden in industriële (tussen)produkten kunnen ontstaan. Ook gebromeerde en gefluorideerde verbindingen kunnen dergelijke afwijkingen geven; kleine afwijkingen in de chemische structuur veroorzaken geen chlooracne.

Hoewel chlooracne veroorzakende verontreinigingsniveau's in Nederland niet voorkomen, is er nog steeds bezorgdheid om de effecten van deze chemicaliën op de neurologische ontwikkeling van zeer jonge kinderen. De constatering dat dioxines en verwante verbindingen vrijkomen uit schoorstenen van afvalverwerkingsinstallaties was aanleiding voor zeer kostbare investeringen in nieuwe technologieën.

(2).

Coenraads PJ, A Brouwer, K Olie, NJ Tang. Chloracne: recent issues. Dermatol Clin 1994;12:569-576.

In de betreffende fabriek wordt o.a. het in Europa verboden insecticide lindaan (gamma isomeer van 6-chloorcyclohexaan) geproduceerd. Een bijproduct van lindaan wordt opgewerkt tot pentachloorfenol, dat ook in ons land tot voor enkele jaren als houtimpregneermiddel werd toegepast.

(3).

Coenraads PJ, A Brouwer, K Olie, NJ Tang. Occupational chloracne - insufficient evidence for interference with vit-A metabolism in workers exposed to dioxins and dibenzofuranes. J Invest Dermatol (abstr) 1997, 109.

Een pilot studie leek te wijzen op een verandering in retinol gehalten in de huid bij Chinese werknemers blootgesteld aan dibenzofuranen. In shave-biopsieën (die geen subcutaan vet en nauwelijks dermaal weefsel bevatten) was geen verschil in retinol gehalte tussen chloor-acne patiënten, werknemers zonder huidafwijkingen die waren blootgesteld aan deze chemicaliën, en niet-blootgestelde controles. Een pilot studie naar de inductie van het enzym Cytochroom-P450 1A1 en 1A2 in de duplo shave-biopsieën liet eveneens geen verschillen zien. Mogelijk dat gekeken moet worden naar andere enzymen die zijn betrokken bij de omzetting van retinoiden in de huid, en mogelijk dat gekeken moet worden naar de cellen in het haarfollikel-talgklier complex.

(4).

Nater JP. Cementeczeem. Thesis, Universiteit v Amsterdam, 1961.

Nater verrichtte een uitgebreide studie op basis van Nederlandse getallen o.a. verkregen uit het register van geregistreerde gevallen bij de Sociale Verzekeringsbank, die destijds de uitkeringen verzorgde. In de periode 1953 - 1956 waren er gemiddeld 113.000 werknemers blootgesteld aan cement. Hij berekende voor cementeczeem een incidentie van 1 op 700 werknemers per jaar.

(5).

Coenraads PJ. Prevalence of hand eczema. Association with occupational exposure, especially in construction workers. Thesis, Rijksuniversiteit Groningen 1983.

Ruim 20 jaar na de publicatie van Nater werd een incidentie berekend van eczeem op basis van

chromaatallergie bij bouwvakkers van 1 op 2000 per jaar.

(6).

Tupker RA, PJ Coenraads. Advies inzake de toevoeging van ferrosulfaat aan cement. Sticht. Arbouw, Amsterdam, 1995.

De Scandinavische beslissing om ferrosulfaat toe te voegen aan cement was gebaseerd op succesvolle bevindingen in het laboratorium. Het enige gepubliceerde praktijkonderzoek naar het effect hiervan had een retrospectieve opzet, en vond plaats op basis van gegevens uit een Deense cementfabriek (Avnstorp, 1989). Dit onderzoek was niet zonder methodologische problemen. Sedert de 80-er jaren daalde het aantal metselaars met chromaatallergie dat werd gezien op de polikliniek van het Academisch Ziekenhuis Groningen geleidelijk van 12 over de periode 1979 - 81, naar 4 over de periode 1987 - 89, en vervolgens naar 1 over de periode 1993 - 94. Soortgelijke dalende trends worden ook gemeld uit de universitaire poliklinieken van Amsterdam en Leuven. Het is mogelijk dat de massale werkloosheid en vele ontslagen in de bouwnijverheid in het begin van de 80-er jaren hieraan ook heeft bijgedragen.

(7).

Martial R. La gale du ciment. Presse Medicale 1908;64:507.

De letterlijke vertaling luidt 'cementschurft'. Martial dacht aan een vorm van scabies, en had nog geen idee van de rol van chromaat. In 1936 en 1939 publiceerde Burckhardt zijn theorie over de rol van toxisch-irritatieve beschadiging van de huid door de hoge pH (sterk alkalische werking) van natte cement op de huid. Hierop is ook de alkali-resistentie test van de huid gebaseerd. Deze later obsoleet gebleken test is nog tot kort voor de omwentelingen eind 80-er jaren toegepast bij bouwvakkers in oost Europese landen. Burckhardt speculeerde over de rol van een vooralsnog onbekend allergeen. Het was pas in 1950 dat Jaeger en Pelloni de centrale rol van chromaat als allergeen in cement aantoonde. Het irritatie-concept van Burchkardt is echter nog steeds relevant als oorzaak van het z.g. ortho-ergische contact-eczeem.

(8).

Coenraads PJ, HJ Smit. Epidemiology of contact dermatitis. In: Rycroft, Menné, eds. Textbook of contact Dermatitis, 2nd ed. Springer Berlin 1995. pp 133-150. ISBN 354057943-5.

Incidenties en prevalenties van officieel geregistreerde beroeps-huidaandoeningen (doorgaans contact-eczeem) tonen een systematische onderrapportage. Dit is mede veroorzaakt omdat veel mensen met deze huidaandoening toch proberen door te werken. Officiële statistieken melden incidenties in de orde van 0,5 - 2 per 1000 werkenden per jaar. Uit gericht onderzoek bij sommige beroepsgroepen, zoals bijvoorbeeld bakkers, is de incidentie - gemeten aan de hand van gevallen die gekeurd werden voor een uitkering vanwege een beroepshuidaandoening - vele malen hoger: bijna 7 per 1000 per jaar. In een recente publikatie van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (Kerncijfers Maatschappelijke Kosten van Arbeidsomstandigheden in Nederland, Min v SZW 1997) worden schattingen gemaakt van de kosten van beroepsziekten, waaronder beroeps-huidaandoeningen.

(9).

Burrows D. Mischievous metals - chromate, cobalt, nickel and mercury. Clin Exp Dermatol 1989;14:266-272.

In deze oratie is ook een beschouwing opgenomen over kwik. Interessant in het licht van de (vaak

obscure) discussies over vermeende amalgaam-overgevoeligheden.

(10).

Smit HA, A v Rijssen, J Vandenbroucke, PJ Coenraads. Individual susceptibility and the incidence of hand dermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:113-121.

Deze studie was opgezet om na te gaan of een verhoogde base-line TEWL (transepidermaal waterdampverlies) voorafgaande aan de opleiding tot kapper een verhoogd risico inhield om een handeczeem te ontwikkelen. Bij de kapsters was een interessant prospectief model beschikbaar: een voorheen niet blootgestelde populatie, met een hoge incidentie aan handeczeem binnen een relatief korte follow-up periode. Voor aanvang van de opleidingswerkzaamheden konden allergietests, o.a. op nikkel, worden verricht. De rol van (huid) atopie was moeilijk te bestuderen, omdat per definitie personen met een reeds bestaand handeczeem (dat meestal een vorm van atopisch eczeem betrof) niet in de follow-up konden worden betrokken.

(11).

Möller H, A Svensson. Metal sensitivity: positive history but negative test indicates atopy. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 57-60.

Hier komt aan de orde dat sensitivity wellicht iets anders is dan 'echte' delayed-type allergie. Ook Diepgen (1991) ziet in een studie naar handeczeem een associatie tussen 'metal-sensitivity' (niet noodzakelijk gepaard gaande met een positieve allergie test) en huid-atopie.

(12).

Von Blomberg BME, DP Bruynzeel, RJ Scheper. Impact of 25 years of in vitro testing in allergic contact dermatitis. In: PJ Frosch et al (eds), *Current topics in contact dermatitis*. Springer, Berlin Heidelberg 1989, pp 569-577.

Het betreft hier voornamelijk lymfocyten transformatie testen (LTT) en macrofaag migratie inhibitie factor (MIF) testen. Sinds deze publicatie is het relatief stil geweest rond de patient gebonden in-vitro technieken bij delayed-type contact allergie. Recente ontwikkelingen in immunologische technieken maken een nieuwe kijk op deze materie t.a.v. patientenzorg weer relevant.

(13).

Nilsson E. Individual and environmental risk factors for handeczema in hospital workers. *Acta Derm Venereol (suppl)* 1986;128.

Volgens dit onderzoek zou iemand met atopisch eczeem in de voorgeschiedenis, en die nat werk verricht een 62 - 72 % risico lopen om handeczeem te ontwikkelen.

(14).

Coenraads PJ, TL Diepgen. Risk of hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. *Int Arch Occ Environ Med* (1998, in press).

In de hierbovengenoemde studie van Nilsson en ook ander Scandinavisch onderzoek is niet specifiek gekeken naar een effect-modificatie van de blootstelling aan irriterende stoffen door atopisch eczeem: in ieder geval verdubbelt het risico op handeczeem door de aanleg voor atopisch eczeem, en bij sommige subgroepen lijkt dit effect van irriterende stoffen meer dan verdubbeld. Een probleem is dat er geen consensus is over de mate van ernst van atopisch eczeem. Bedrijfsartsen hebben graag een richtlijn over de mate van risico die een atopisch individu in een

bepaald beroep loopt.

(15).

Coenraads PJ, J Lee, J Pinnagoda. Changes in skin water vapour loss from the skin in metal industry workers monitored during exposure to oils. *Scand J Work Envir Health* 1986;12:494-498.

Deze studie vond plaats in een metaalfabriek, waar veel blootstelling was aan boor- & snij-olien en koelvloeistoffen. In dit soort industrieën staat het niet-allergische, z.g. ortho-ergische contact eczeem op de voorgrond. Dankzij het grote verloop in werknemersbestand konden nieuwe, dus voorheen niet-blootgestelde, werknemers worden onderzocht. In de loop van de follow-up periode kon een gemiddelde toename van TEWL worden aangetoond door blootstelling aan bovengenoemde metaalbewerkingsvloeistoffen. Uit deze studie rees het vermoeden dat verhoogde base-line TEWL mogelijk een predictor zou kunnen zijn voor handeczeem risico.

(16).

Tupker R, PJ Coenraads, J Pinnagoda, JP Nater. Baseline transepidermal water loss as prediction of susceptibility to sodium laurylsulphate. *Contact Dermatitis* 1989;20:265-269.

In dit onderzoek is het hierbovengenoemde predictor concept nader onderzocht. Echter niet op de werkvloer, maar bij kunstmatige blootstellingen aan diverse irriterende oppervlakte-actieve stoffen (vnl. detergenten). Om de werkelijkheid zoveel mogelijk te imiteren, werd de huid meerdere keren per dag gedurende 3 weken geëxposeerd. Middels dit model bleek het ook mogelijk om verdunde waterige oplossingen van irriterende stoffen, in gelijke concentratie met elkaar te vergelijken, en dus te rangschikken op irriterend vermogen. Ondanks de inter-individuele verschillen, bleek de rangorde van de vergelijkende irritatietests verrassend robuust.

(17).

Scheuplein RJ, IH Blank. Permeability of the skin. *Physiol Rev* 1971;51:707-747.

In dit lijvige overzichtsartikel wordt uitvoerig ingegaan op de diverse variabelen die van belang zijn bij de wet van Fick t.a.v. permeabiliteit van membranen, in dit geval de huid. De auteurs verrichtten in het verleden veel onderzoek naar twee essentieel verschillende factoren: de partitie-coëfficiënt (bepaalt in hoeverre een stof die op de huid komt, in de huid kan 'oplossen') en de permeabiliteitsconstante (die meer de snelheid van doordringen na het 'oplossen' bepaalt). Het probleem bij de interpretatie van hun gegevens is, dat er uitgegaan moet worden van een 'steady-state', terwijl in de arbeidstoxicologie van de huid o.a. meer interesse is in doorslagtijden en in biotransformatie die de detectie beïnvloedt.

(18).

Valitutti S, A Lanzavecchia. Serial triggering of TCR's: a basis for the sensitivity and specificity of antigen recognition. *Immunol Today* 1997;18:299-304.

Hier wordt ingegaan op de waarnemingen dat T-lymfocyten een lage-affiniteits binding aangaan met vele peptide-MHC complexen. De T-cel receptor (TCR) wordt relatief lange tijd bezet, resulterend in een lange off-rate van relatief weinig TCR's. Enkele peptide-MHC complexen hebben een optimale (relatief korte) bindingsduur met de TCR's, laten de TCR los, en kunnen een 'serial engagement' aangaan met andere TCR's. Een optimale kinetiek van vele korte bindingen resulteert in activatie van de T-cel response op antigenen, in extreme gevallen in de vorm van een ontstekingsreactie.